

**COATED PROSTHETIC CARDIAC DEVICE**

DI

**Publication number:** JP2001501516 (T)**Publication date:** 2001-02-06**Inventor(s):****Applicant(s):****Classification:****- International:** A61F2/00; A61F2/24; A61F2/06; A61F2/00; A61F2/24; A61F2/06; (IPC1-7): A61F2/24**- European:** A61F2/00H; A61F2/00L; A61F2/24B**Application number:** JP19980516800T 19970930**Priority number(s):** WO1997US17613 19970930; US19960722661 19960930; US19970791890 19970131**Also published as**

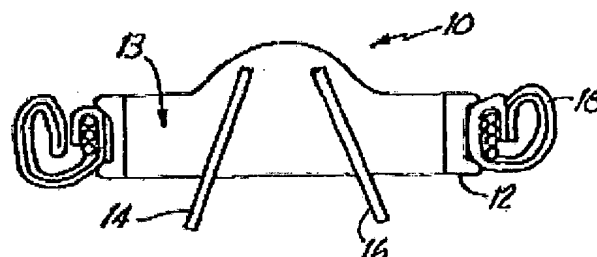
WO9814139 (A1)  
TR9900728 (T2)  
PL332498 (A1)  
NZ334489 (A)  
KR20000048716 (A)

more &gt;&gt;

Abstract not available for JP 2001501516 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 9814139 (A1)**

The present invention includes a metallic coating on portions of the prosthesis (10) to enhance the overall acceptability of the implantable device (10) or fabric/sutures used to implant the prosthesis. The preferred metal is silver, which is applied to surfaces which are exposed to the heart tissue. The silver-treated portions of these devices inhibit or greatly reduce colonization of endocarditis-causing bacteria without impacting the overall biocompatibility of the device. A passive elastic assist device in the form of a girdle to be fitted onto the ventricles is described in order to increase myocardial contractility.



Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2001-501516  
(P2001-501516A)

(43) 公表日 平成13年2月6日 (2001.2.6)

(51) IntCl.<sup>7</sup>

A 6 1 F 2/24

識別記号

F I

A 6 1 F 2/24

テマコード (参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願平10-516800  
(86) (22) 出願日 平成9年9月30日 (1997.9.30)  
(85) 翻訳文提出日 平成11年3月29日 (1999.3.29)  
(86) 国際出願番号 PCT/US97/17613  
(87) 国際公開番号 WO98/14139  
(87) 国際公開日 平成10年4月9日 (1998.4.9)  
(31) 優先権主張番号 08/722, 661  
(32) 優先日 平成8年9月30日 (1996.9.30)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)  
(31) 優先権主張番号 08/791, 890  
(32) 優先日 平成9年1月31日 (1997.1.31)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 セント ジュード メディカル, インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国 55117 ミネソタ州, セント ポール, ワン リレハイ プラザ  
(番地なし)  
(72) 発明者 トウウェデン, キャサリン, エス.  
アメリカ合衆国 55115 ミネソタ州, マートメディ, アシュレイ レーン 1175  
(72) 発明者 ホルンバーク, ウィリアム, アール.  
アメリカ合衆国 54017 ウィスコンシン州, ニュー リッチモンド, ノース スター アベニュー 234  
(74) 代理人 弁理士 田中 香樹 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 コーティングされた人工心臓弁

(57) 【要約】

本発明は、植込み型人工心臓弁 (10) またはプロテーゼを植え込むために使用する織布/縫合糸の総合的受容性を強化するための、プロテーゼ (10) の部分上への金属コーティングを含んでいる。好ましい金属は銀であって、心臓組織にさらされる表面に適用される。これらの器具の銀処理された部分は、器具の総合的生体適合性には影響を与えることなく、心内膜炎を誘発する細菌の増殖を阻害または大きく減少させる。心筋収縮性を増加させるための、心室上に適合するガードル状の受動的弾性補助器具が記載されている。

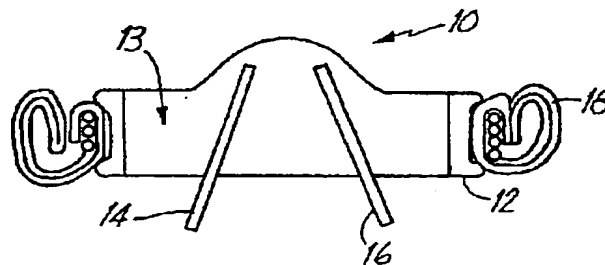


Fig. 1

## 【特許請求の範囲】

1. 植込み型人工心臓弁であって、  
外周及び内周を有していて弁輪を規定している弁口論と、  
前記弁口輪の少なくとも前記外周に結合されている織布部材とを具備し、  
前記弁論が血流のための経路を規定しており、前記織布部材が銀を保持している器具。
2. イオンビーム・アシスト高真空環境で前記織布が銀コーティングされ、前記銀の原子が前記織布の表面内へ挿入されている、請求項1に記載の器具。
3. 高真空環境で前記織布が銀コーティングされ、前記銀原子が前記織布の表面上にコーティングされている、請求項1に記載の器具。
4. 前記織布部材が、銀を保持する複数の繊維からなる、請求項1に記載の器具。
5. さらに、前記弁口輪内で運動するように取り付けられている第1咬合器及び第2咬合器と、前記弁口輪に結合されている縫着カフとを含んでおり、  
前記縫着カフの上に銀が保持されている、請求項1に記載の器具。
6. 心臓弁を具備した請求項1に記載の器具。
7. 前記弁口輪に結合されている移植片をさらに含んでおり、前記移植片が前記銀コーティングされた織布から作製されている、請求項6に記載の器具。
8. さらにステントを具備した請求項1に記載の器具。
9. 弁輪形成リングを具備した請求項1に記載の器具。
10. 生体人工心臓弁を具備した請求項1に記載の器具。
11. 弁付き移植片を具備した請求項1に記載の器具。
12. 織布部材が縫着カフを具備した請求項1に記載の器具。
13. 銀を保持し、患者の生体組織に植込み可能な人工心臓弁を取り付けるための織成支持部材と協同するように適合された綿轆子を含んでいる、請求項1に記載の器具。
14. 植込み型人工心臓弁であって、

心臓弁本体と、

それを通して縫合糸を受入れるように適合されたプロテーゼ本体上に支持された織布部材と、

織布部材と協同し、生体組織をそれらの間に固定するためにそれらを通して縫合糸を受け入れるように適合された綿轆子とを具備し、

前記綿轆子が銀コーティングされている器具。

15. 生体弁の心筋収縮性を増強するための受動的補助器具であって、心臓の心室上にぴったりと整合するように適合されたガードルを具備し、

前記ガードルは弾性を有する生体適合性材料で作製されてお

り、さらに前記ガードルがその弛緩状態では、心臓の心室尖より小さい寸法を有しており、これによって、心臓の心室へ追加的駆出力を加えるように適合された器具。

**【発明の詳細な説明】****発明の名称**

コーティングされた人工心臓弁

**発明の背景**

本発明は、一般的には植込み型人工心臓弁に関し、より詳細にはコーティングを施された人工心臓弁に関する。

疾患状態の心臓弁を人工心臓弁によって置換または修復する技術は、外科医に後天性及び先天性欠陥を原因とする心臓弁欠損症を治療する方法を提供してきた。典型的方法には、生体弁の切除及び機械的（人工）弁または生体弁による外科的置換術が含まれている。また別の方法では、心臓弁の生体弁輪を支持している生体根部（root）に対する構造的支持体を提供するために弁論形成用リングが使用される。

これまでに実施された研究は、心臓に構造的異常があると、亜急性細菌性心内膜炎（SBE）と呼ばれる心臓弁の侵襲性感染症が発生し易くなる可能性があることを証明している。組織の異常は、心臓における血流パターンを妨害することがあり、その結果として乱流及びうっ滞（血行停止）の領域を発生させる。すると一過性細菌がこれらの異常な血流領域において心臓組織に付着し、感染症（心内膜炎）をおこさせる。心内膜炎がいったん発症すると、治癒させるのは極めて困難である。感染症によって生体弁が損傷すると、弁の置換が必要になることがある。これらの場合には、感染症への感

受性がより低いために、置換にはたいてい生物学的弁が使用される。

人工弁の植込み後には、術後全身性感染症が発生する危険性がある。人工弁心内膜炎（PVE）は、人工心臓弁と関連して発生する可能性がある感染症である。人工心臓弁は、心臓組織に人工心臓弁を縫着するために使用される織布製縫着カフまたはその他の織布部分を含んでいる。時間の経過に伴って、繊維組織が縫着カフ内へ増殖し、カフを被包する。植込みに関連する創傷内及び縫着カフの織布内で細菌が増殖することがある。これまでに実施された研究は、カフ材料内への組織の増殖が循環性細菌またはその他の病原菌類を惹きつける可能性があるこ

とを証明している。このために、人工心臓弁の宿主 (recipient) は、歯科診療のように、彼らの血流内に細菌が侵入する可能性のある活動に関して注意するように警告されている。

人工または置換心臓弁 (replacement heart valve) に関しては、製造中の無菌性を保証し、人工心臓弁植込み術中の汚染を防止するように注意が払われなければならない。例えば、周術期汚染 (perioperative contamination) を減少させるために、一部の外科医らは植込み術前に抗生物質を適用する。しかしこれらの方法は、有効期間が比較的短い。他の外科医らは、抗生物質療法を行うために設計された薬物送達システムの使用を提案しているが、これらのシステムの有効期間もまた相当に短い。これらの努力にもかかわらず、P V E は約 2 % ~ 4 % の患者において発生する。

その他の先行技術には、ミネーカ (Menaker) に発行された米国特許第 5, 464, 438 号が含まれる。この引用文献は、人工心臓弁のような生物医学的器具上への金のメタル皮膜の使用を教示している。だがこの表面処理の目的は血栓症の防止である。

#### 発明の概要

本発明の 1 つの態様は、薬学的製品を使用することとは対照的に、植込み型器具の総合容認性を強化するために、プロテーゼの部分 (通常は織布である) 上への抗菌金属コーティングを含んでいる。そうした好ましい金属の 1 つは銀であり、心臓組織に露出される表面上に被覆される。このコーティングは機械的弁及び生体弁に利益をもたらすが、さらに弁輪形成用リング、複合弁付き移植片 (グラフト)、縫合糸、綿轆子、心臓ガードルまたはその他の植込み型器具にも適用することができる。これらの器具の銀コーティング処理部分は、器具の総合的な生体適合性には影響を及ぼさずに、心内膜炎を誘発する細菌の増殖を阻害するか、または大きく低下させる。

#### 図面の簡単な説明

添付の図面は例示的及び図解的なプロテーゼ器具を示している。全図面を通して、同一参照数字は同等の構造を示している。

図1は、人工心臓弁を示している。

図2は、大動脈移植片が取り付けられている人工心臓弁を示している。

図3は、プロテーゼ弁論形成用リングを示している。

図4は、肺動脈弁付き血管移植片を示している。

図5A及び5Bは、本発明に従って綿轆子を用いる縫合取付方法を示す斜視図である。

図6は、本発明の1つの実施態様に従って心臓に適応させた受動的補助器具を示す分解組立図である。

図7は、繊維または織布をコーティングするための装置を示している。

好ましい実施態様の詳細な説明

図1は機械的人工弁10の断面図を示している。本発明は、二尖弁を対象として開示されているが、単一及び複数咬合器への適用も意図されており、さらに生体弁への適用も意図されている。本明細書に提示された方法は、他の弁及びプロテーゼ器具にも適用可能であると理解されなければならない。人工心臓弁10は、血流弁論13を形成する弁口（オリフィス）輪12を含んでいる。弁口輪12は、咬合器14及び咬合器16として示されている一対の咬合器の位置を定め、配置している。これらの咬合器は、第1の開口位置と第2の閉塞位置との間で可動性である。使用時には、血流は弁輪13を通して流れ、2個の咬合器の位置を制御する。人工心臓弁10の縫着カフ18は外科手術によって心臓組織へ取り付けられ、最終的には縫着カフ18は繊維組織によって被包されるであろう。

本明細書に記載されているプロテーゼ器具のいずれかに使用される縫合糸／縫着カフまたは織布は、好ましくは織成若しくは編成さ

れたポリエステル若しくはポリテトラフルオロエチレン（PTFE）材料で作られ、最も好ましくはミードックス・メディカル社（Meadox Medicals, Inc.）から入手できるダブルベロア織成（woven double velour）ポリエステル材料から構成されている。

これらの器具類に銀コーティングを施すためにはいくつかの方法がある。第1

は、器具類の組み立てに使用する織布を、織布の製造後にコーティングする方法である。第2は、織布を作り上げる糸または繊維を織布の製造前にコーティングする方法である。第3は、織布部分が組み立てられた後に、織布部分自体を銀コーティングする方法である。さらに、プロテアーゼ器具に直接的に銀コーティングを施すこともできる。

ある実施態様では、コーティングに必要な銀の量は極めて少く、一般的には織布1g当たり銀1～100mgの範囲内、好ましくは織布1g当たり銀20～50mgの範囲内である。繊維をコーティングする方法が有益である可能性があるが、それは完成品において銀のより適切な分布がもたらされるためである。全てのコーティング方法について、組織内方成長の特性が適正となるように織物の多孔性が保持されなければならない。

ステント装着 (stented) 生体弁については、縫着カフに使用される織布を上記と同一方法でコーティングできるであろう。器具の感染症抵抗性をさらに強化するために、これらの心臓弁のためのステントに銀コーティングを施すこともまた意図されている。ステント

を使用しない生体弁においては、外側の織布外被もまた銀コーティング処理することができる。

図2は、(血管) 移植片20に結合された機械的弁10を含んでいる、大動脈弁付き移植片を示している。移植片20の部分は、好ましくは前記ミードックス・メディカル社から入手されるダブルベロア織成ポリエステル材料のようなポリマーから作られる。ポリエステル材料は一部の場合には良好に認容されるが、外科医の採択に依存して、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE) 材料が使用されてもよい。移植片20は上行大動脈のプロテアーゼ置換または修復のために使用され、冠動脈吻合部のような他の接続部を受け入れなければならない。

植込み後、移植片は心臓の左側からの相当に高圧の血流にさらされるであろう。一般に、移植片はコラーゲンまたはゼラチンのような種々の前凝血剤 (pre-clotting agents) でコーティングされる。この用途では、銀コーティングは前凝結剤の下層になってもよいが、前凝結剤の吸収率に及ぼす影響については (もし



あるとしても、) 不明である。移植片の密封表面が銀コーティングの有用性に影響を及ぼすかどうかについては明らかではないが、一部の用途においては銀コーティング処理をカフに限定することが望ましいと予測されている。銀コーティングはさらにまたコラーゲン若しくは他の前凝結剤へ直接に適用されてもよい。

図3は、一般には円形である弁輪形成用リング22の断面図であ

る。弁輪形成用リング22は、枠23を取り囲んでいる織成または編成のポリエステルのような織布の外層24を含んでいる。人工弁とは相違して、織布は弁輪形成用リング22の全外面を被覆している。枠23は、剛性、半剛性または柔軟性であってよく、さらに金属またはポリマーから作られていてよい。ポリマー製枠23の例には高密度ポリエチレン(HDPE)、ポリエチレンテレフタレート、またはシリコンが含まれる。金属製枠23は、例えばコバルト、クロム及びニッケル合金であるエルギロイ(Elgiloy:登録商標)またはチタンを含んでいてよい。使用時には、弁輪形成用リングは自然に発生する弁輪を再構築して支持するために使用され、典型的には、治癒反応の結果として全弁輪が繊維組織によって被包される。

図4は、内部が見えるように外部の一部を切り取った図面で、肺動脈弁付き移植片プロテーゼを示している。このタイプの器具40は、肺動脈弁及び肺動脈を修復及び再建するために使用される。人工弁10部分は移植片区間41に配置されており、移植片の植込みを補助するために、小さな織布製カフ42が人工弁10の位置の近くに配置されている。前凝結剤が使用されていない場合は、移植片及びカフ42を銀コーティングするのが好ましい。

図5A及び5Bは、綿轆子52及び縫合糸54を使用して生体心臓組織50に縫着されているカフ18を示している斜視図である。図5Aは、綿轆子52及び縫合糸54を使用する非外反マットレス

縫合法の1例を示しており、図5Bは綿轆子52及び縫合糸54を使用する外反マットレス縫合法の1例を示している。本発明の1つの実施態様は綿轆子52及び/または縫合糸54の銀コーティングを含んでいる。

この実施態様では、両方のカフ18、綿轆子52及び縫合糸54が本発明に従ってコーティングされており、それによって生体組織50の表面は銀コーティング面のみに露出される。典型的には、綿轆子52はポリテトラフルオロエチレン(P T F E)製フェルトまたはポリエステルから作られている。綿轆子は、医療製品産業において例えばエチコン社(Ethicon)、C. R. バード社(C.R. Bard)及びジョンソン&ジョンソン社(Johnson & Johnson)から広範に入手可能である。本発明は綿轆子、フック、ステープル、クリップ、クランプ若しくは、その他のバーブ(barbs)を使用しない縫合糸を含むあらゆるタイプの取付方法に適用することができる。

図6は、心臓62と一緒に示されている受動的補助器具60を含んでいる、本発明におけるまた別の実施態様の分解斜視図である。受動的補助器具60は、心臓62の心室尖68にぴったりと合うように適合されたガードル64及び縫着カフ66を含んでいる。ガードル64は、ポリマー、ゴム、心膜組織、伸縮性ポリエステル織布等のような拡張可能な弾性の生体適合性材料から作られており、心室尖68の上に配置されると、拡張時プロフィール70のように拡張する。縫着カフ66は、上記のような適当なカフ材料のどれで作ら

れてもよく、繊維面72に縫着するのに適合した弁輪形成用リングを含んでいる。

受動的補助器具60は、機能が停止しつつある心臓の心筋収縮性増加をもたらすように設計されている。ガードル64は高度に弾性の生体適合性材料で心室を取り囲み、収縮期中に圧縮力を発生させる。ある実施態様では、器具60はより一層の生体適合性を有し、かつより低血栓形成性にするためにコーティングされている。当業者であれば、繊維面に対するように、ガードルを心臓へ取り付けるために縫合糸、ステープル、糊等を含む、あらゆるタイプの直接心筋取付具が使用できることを認識するであろう。器具60は、銀若しくはその他の抗菌金属類、ペプチド類、及びスルホン化ヒドロゲル類を含む物質を用いてコーティングされてよい。

これまでに、心血管プロテアーゼ類の、銀の粘着性薄膜によるコーティング部分

が器具を感染症から防護することが発見されている。一部の例では、縫合糸マーケティングの領域におけるように、プロテアーゼ器具の織布部材全体が銀コーティングされていなくてもよい。さらにインビボ実験は、過度の血栓形成を伴わずに素晴らしい組織内方成長が発生することを証明している。周囲組織内への銀の僅かな移動がさらに抗菌防護を提供することがある。

薄膜銀コーティングは、当該技術において周知の方法を使用して織布部材、繊維、または縫着カフに付着させられても、その内部に保持されてもよい。本明細書を通して、用語「コーティング」また

は「コーティングされた」は、銀の塗布方法に依存して、銀が器具若しくは部品の表面上にコーティングされること、並びに器具若しくは部品の表面上のみならず、器具若しくは部品の内側または内方へ向けて埋植されることを意味することがある。

例えば、銀コーティングは蒸着法またはスパッタリング法によって行なわれてよい。蒸着法の使用はソーヤ（Sawyer）に発行された米国特許第4, 167, 045号に記載されている。銀コーティングを生成するためには多数の方法のどれを使用してもよいが、組織内方成長のために必要な多孔性を維持しながら、細胞毒性の銀材料が身体全体に過度に拡散（circulation）するのを防止するために、コーティングが織布または他の材料に対して極度に接着性であることが重要である。

イオン加速移動システム（高真空下での）を用いる金属の蒸着法については、現時点で周知である。織布材料へ銀を塗布するために適当な方法については、スパイヤ（Spire）に発行された米国特許第5, 474, 797号を参照することができる。

図7は例示的であって、これに限定されるものではないが、繊維をコーティングするための技術の1例を示している。処理チャンバー30は送出しリール32及び巻取りリール34を含んでいる。繊維36は一方のリールから他方のリールへ移動させられ、その間に銀原子がイオン源38によって加速されて電氣的に繊維36へ指向される。当該技術において既知であるように、銀コーティングが施

される前に他の金属が繊維に付着する場合がある。織布若しくはカフを回転させたり、位置決めしたりして、均一な銀コーティングを生じさせる目的で、マンドレルのような固定具を利用することによって、織布若しくは組立済み縫着カフをコーティングするための類似方法が使用されてもよい。

均一かつ緊密に付着した銀コーティングを達成するために、本発明の開示内容にはイオンビーム埋植（インプランテーション）及びイオンビーム・アシスト（assisted）蒸着法（I B A D）のような蒸着法の利用が意図されているが、最も好ましいのはイオンビームアシスト蒸着法である。

スパッタリング法のような従来のコーティング法は、織布若しくは器具の一部に良好にコーティングされていない領域または過度の銀が蒸着されている領域を生じさせることがあることが分っている。プロテゼの適用にとっては、銀原子がプロテゼのコーティング処理部分全体に均一に分布していることが有益と考えられてはいるが、均一ではない分布もまた容認される場合がある。プロテゼのコーティング処理部分を作り上げるために使用される繊維または糸のコーティングはこの問題を解決して、コーティング処理部分における銀のより均一な分布を生じさせる。上記の心血管プロテゼ器具類に含まれる縫着カフ18若しくはその他の部分を製造するために使用する織布を、従来の態様で形成することは可能である。

織布または縫着カフをそれが織成された後にコーティングする代

替方法も、本開示の範囲内の代替法として意図されている。この実施態様では、適当な組織内方成長のために必要な多孔性が維持されなければならない。

ある実施態様では、銀が僅かに酸化し、生物学的に高活性な防腐性表面を生じさせる。例えば、代表的な、銀コーティングされたダクロン（Dacron：登録商標）ポリエステルサンプルには、9%の酸化銀及び91%の金属銀種が存在することが分った。この表面の電気的特性は明確には特徴付けられていないが、導電性が同様に重要な生物学的機能をも果たす可能性があると予想されている。銀は、他の材料と結合すると、より容易にイオン化し、抗菌有効性が上昇する可能性がある。

## 実験例1

ダブル・ペロア織成ポリエチレンテレフタレート（ミードックス社製、製品番号33FR）（ポリエステル）織布をミードックス・メディカル社から入手した。銀は、米国特許第5,474,797号に記載されている通りに、イオンビームアシスト蒸着プロセスを用いて塗布した。

銀コーティング織布の抗菌有効性を測定するために2種の検定を実施した。ダウ・コーニング社（Dow Corning Corporate）試験法第0923号において、銀コーティングされた織布750mgのサンプル3枚（表1のサンプルNo. 1）及びコーティングされていない織布750mgのサンプル3枚（表1のサンプルNo. 2）を、

下記のいずれかを含有する溶液75mlに個別にさらした。

濃度  $(1 \sim 2) \times 10^4$  CFU/ml の表皮ブドウ球菌（*Staphylococcus epidermis*）[ATCC 29886]

化膿性連鎖球菌（*Streptococcus pyogenes*）[ATCC 8668]

鵝口瘡カンジダ（*Candida albicans*）[ATCC 10231]

表1

試験対象微生物		サンプル 番号	細菌数 (CFU/mL)		減少率
			ゼロ時間	1時間後	
表皮ブドウ球菌	ATCC 29886	#1	23,000	1,200	94.78
表皮ブドウ球菌	ATCC 29886	#2	20,000	15,000	25.00
化膿性連鎖球菌	ATCC 8668	#1	16,000	90	99.44
化膿性連鎖球菌	ATCC 8668	#2	16,000	16,000	NR
鵝口瘡カンジダ	ATCC 10231	#1	14,000	360	97.43
鵝口瘡カンジダ	ATCC 10231	#2	11,000	12,000	NR

表1から明らかなように、細菌減少率を測定するために細菌数を、接種からゼロ時間及び1時間後に測定した。試験成績は、25%までの細菌減少率しか示さなかった対照群（コーティングされていない）サンプルと比較して、銀コーティング織布上では細菌減少率が95%～99%であったことを示している。

静菌活性についてのNYS63試験では、銀コーティングされた

1インチ平方の織布片を下記の微生物のそれぞれに各記載の濃度でさらした。

表皮ブドウ球菌 ( $5.8 \times 10^4$  CFU/0.2ml)

化膿性連鎖球菌 ( $2.8 \times 10^4$  CFU/0.2ml)

鷲口瘡カンジダ ( $3.0 \times 10^4$  CFU/0.2ml)

表2

反復番号	24時間後の細菌数		減少率 (%)	
	表皮ブドウ球菌	化膿性連鎖球菌	表皮ブドウ球菌	化膿性連鎖球菌
1	$7.0 \times 10^2$	$< 1.0 \times 10^2$	98.79	99.64
2	$< 1.0 \times 10^2$	$< 1.0 \times 10^2$	99.83	99.64
3	$2.0 \times 10^2$	$< 1.0 \times 10^2$	99.66	99.64
4	$1.0 \times 10^2$	$< 1.0 \times 10^2$	99.83	99.64
5	$2.5 \times 10^2$	$< 1.0 \times 10^2$	99.57	99.64
反復番号	24時間後の細菌数		減少率 (%)	
	鷲口瘡カンジダ		鷲口瘡カンジダ	
1	$< 1.0 \times 10^2$		99.67	
2	$< 1.0 \times 10^2$		99.67	
3	$< 1.0 \times 10^2$		99.67	
4	$5.0 \times 10^2$		98.33	
5	$1.9 \times 10^3$		93.67	

表2に示されているように、全残留細菌数を露出から24時間後に測定した。試験成績は、銀コーティング織布について、微生物数が94%～99.8%減少したことを示している。

#### 実験例2

実験例1に記載した通りに織布をコーティングし、これを使用して、半分が銀コーティングされ、半分が銀コーティングされていないポリエステル織布から構成される縫着カフを作製した。この混成カフをセント・ジュード・メディカル社（St. Jude Medical：登録商標）製の機械的弁に組み込んだ。

羊の僧帽弁モデルにおいて、30日後に血液適合性及び組織内方成長特性を評価した。対照部分及び（コーティング）処理部分への組織反応を、総体的（肉眼的）及び組織病理学的に評価した。組織病理学的分析を行うために、縫着カフ標本をプラスチックに包埋し、切片を作製し、ヘマトキシリン及びエオシンを用いて染色した。試験成績は、組織内方成長及び血液適合性に関して、コーティング織布とコーティングされていない織布とは癒合が類似であることを示しており、これは銀がプロテアーゼ器具の安全性に影響を及ぼさないことを示していた。

上記に記載のポリエステル弁に類似する混成弁を、PTFE製カフを利用して作製した。上記と同様に、カフの半分は銀コーティングし、残り半分はコーティングしなかった。この弁を羊の僧帽弁モデルに30日間植え込んだ。肉眼検査によって、ポリエステル製カ

フ及び弁のそれに類似する治癒及び組織反応が証明された。

本発明にはいくつかの長所がある。様々な生物医学的プロテアーゼ上にぴったりと付着した薄膜状銀コーティングを配置することは、これらの器具に抗菌特性を与える。その結果として、活動性心内膜炎の症例におけるような、これまでは他の器具が好ましいとされていた状況において、機械的弁を使用できるようになる。それによって、外科医及び患者にとって選択の幅が広がる。例えば、活動性心内膜炎の患者における弁置換術では、これまでは同種移植片（体）が好ましいとされていた。同種移植片は供給量が少なく、需要が多いので、典型的には小児科症例のために留保されている。従って、抗菌コーティングを備えたプロテアーゼ器

具は成人心内膜炎症例にとって有意義な新しい選択手段を提供する。

プロテアーゼ器具からの銀の浸出率が低いために作用が持続性となり、これはさらに器具の抗菌特性を強化する。銀コーティングは、それが付着される基質には影響を及ぼさない。さらに、プロテアーゼ上に銀コーティングを使用すると、細菌数が著しく減少することが証明されている。本発明により、外科医が人工弁を抗生物質溶液内に浸漬するような場合に、このステップが不要になるので、手術時間が短縮されるであろう。

本発明は好ましい実施態様を参照して説明されてきたが、当業者であれば、本発明の精神及び範囲から逸脱せずに形状及び詳細に変更を加えられることを認識するであろう。例えば、銀を塗布するた

めの好ましい方法として蒸着法が記載されているが、繊維若しくは織布を銀が溶解されている溶液内に漬けること、または繊維若しくは織布を銀溶液内で含浸または浸漬すること、電気めっきすること、または銀粒子を織布／カフ内に混入することなどを含む、化学的方法を含む他の方法も、本発明の意図内に入れられている。

さらに、本発明はAu、Pt、Pd、Ir（即ち貴金属）、Cu、Sn、Sb、Bi及びZnまたはそれらの合金類のような、銀以外の抗菌材料を用いて実施することができる。さらに、本発明の銀コーティングまたは銀埋植は、生体心臓内若しくはその近傍に植え込むためのどのような器具に使用されてもよく、本明細書に記載した特定器具に限定されない。本発明の受動的補助器具は、この器具が同種移植片から作製されておらず、特に成人患者にとっての追加の選択手段を提供するので、特に有用である。



【図1】

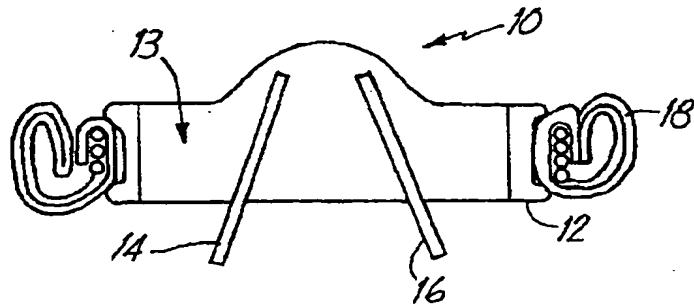


Fig. 1

【図2】

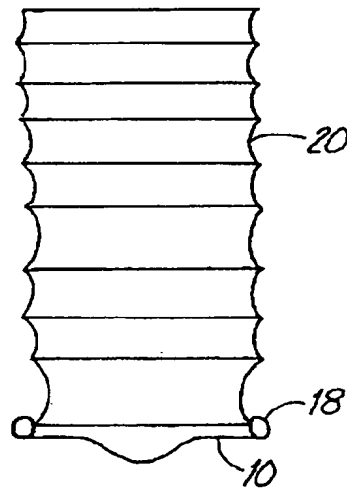


Fig. 2

【図3】

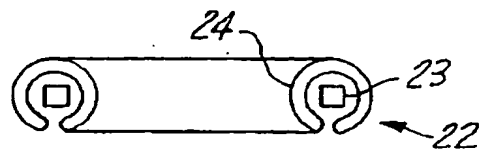


Fig. 3

【図7】

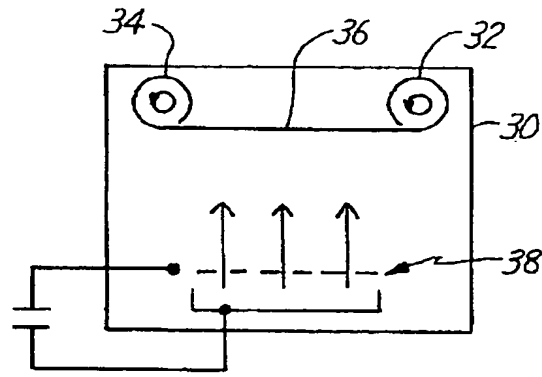


Fig. 7

【図4】

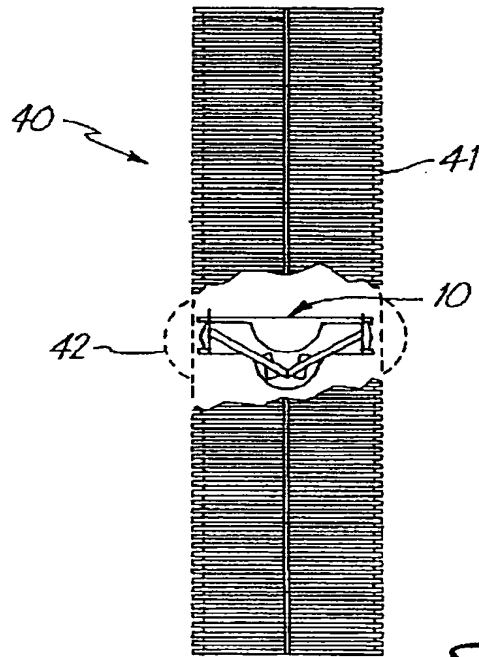
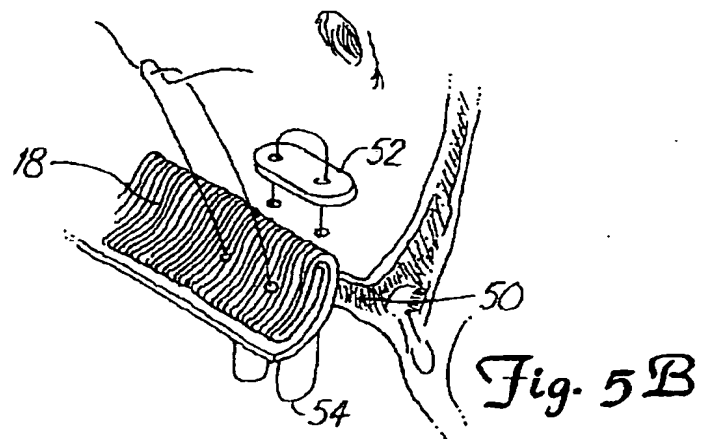
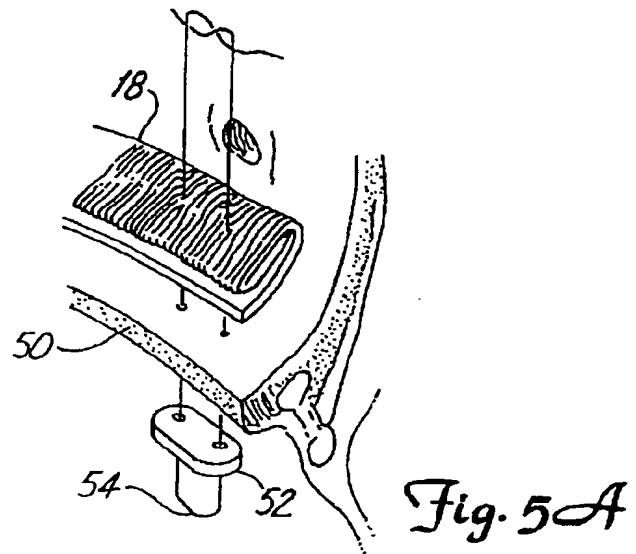
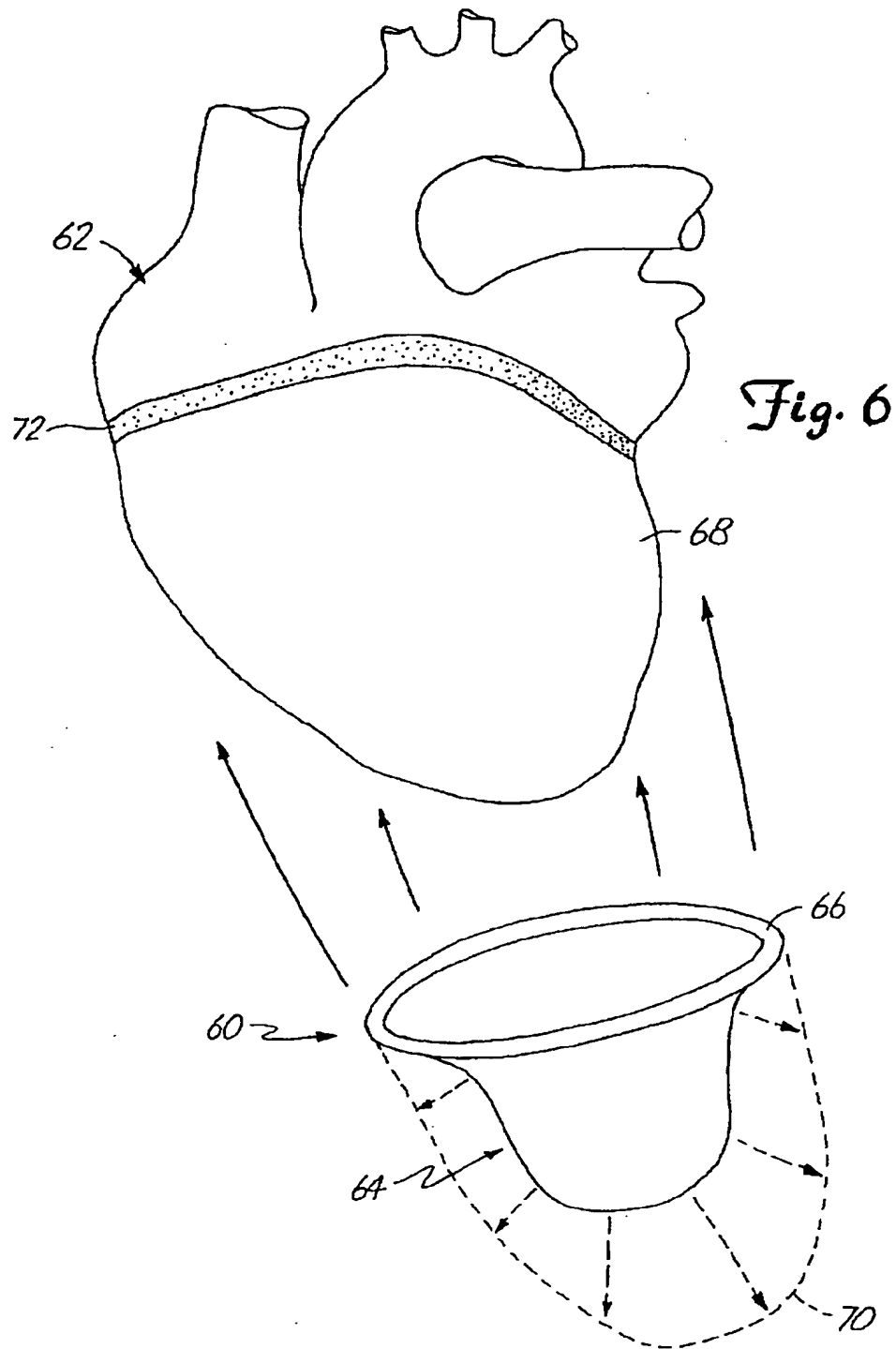


Fig. 4

【図5】



【図6】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US 97/17613		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 A61F2/24 A61F2/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61B A61F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.	
A	US 5 474 797 A (SIOHANSI) 12 December 1995 cited in the application see column 2, line 41 - line 58 see column 4, line 46 ---	1,14
A	US 4 581 028 A (FOX) 8 April 1986 see column 1, line 3 - line 13 see column 1, line 60 - line 65 ---	1,14
A,P	US 5 603 337 A (JARVIK) 18 February 1997 see abstract: figures 2.4.7 ---	15
A	US 4 403 604 A (WILKINSON) 13 September 1983 see abstract: figure 1 --- - / - -	15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 February 1998	Date of mailing of the international search report 06.03.98	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patenlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Papone, F	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US 97/17613

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 428 375 A (ELLMAN) 31 January 1984 see abstract; figure 4 ---	15
A	GB 2 226 762 A (VITEBSKY TECHNOLOGICHESKY INSTITUT LEGKOI POMYSHLENNOSTI) 11 July 1990 see abstract; figure 1 -----	15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 97/17613

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

## MULTIPLE INVENTIONS

1. Claims: 1-14  
An implantable prosthesis with fabric or pledget coated with silver  
(or silver compounds)
2. Claims: 15  
A passive assisting device consisting of an elastic girdle - no  
mention of any part being silver coated.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/US 97/17613

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5474797 A	12-12-95	WO 9307924 A US 5520664 A	29-04-93 28-05-96
US 4581028 A	08-04-86	NONE	
US 5603337 A	18-02-97	NONE	
US 4403604 A	13-09-83	NONE	
US 4428375 A	31-01-84	NONE	
GB 2226762 A	11-07-90	WO 8909034 A JP 2504347 T	05-10-89 13-12-90

---

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW

(72)発明者 ベルグマン, ダリン, ジェイ.

アメリカ合衆国 55126 ミネソタ州、シ  
ョアビュー、デビッド コート 5888

(72)発明者 シェファード, テリー, エル.

アメリカ合衆国 55126 ミネソタ州、シ  
ョアビュー、メドウ アベニュー 1370